UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 113

MESOTHELIOME PLEURAL

RECHERCHE DE L'ACIDE HYALURONIQUE DANS LES PLEURÉSIES HÉMORRAGIQUES

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1970

par

Anne-Marie ROCKELL - FREMCOURT

Membres du Jury	MM. LAPORTE (J.)	*Président*
	VALDIGUIE (P.)	
	LE TALLEC	*Assesseurs*
	FEDOU	
	VALDIGUIE (P.)	*Suppléant*

IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27
TOULOUSE

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0015

MESOTHELIOME PLEURAL

RECHERCHE DE L'ACIDE HYALURONIQUE DANS LES PLEURÉSIES HÉMORRAGIQUES

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 113

MESOTHELIOME PLEURAL

RECHERCHE DE L'ACIDE HYALURONIQUE DANS LES PLEURÉSIES HÉMORRAGIQUES

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1970

par

Anne-Marie ROCKELL - FREMCOURT

Membres du Jury

MM. LAPORTE (J.)		*Président*
VALDIGUIE (P.)		
LE TALLEC		*Assesseurs*
FEDOU		
VALDIGUIE (P.)		*Suppléant*

IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27
TOULOUSE

1970

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LAZORTHES,
1er ASSESSEUR . . . . . BLANC.
2e ASSESSEUR . . . . . SOREL.
Doyens honoraires . . . . . CALVET. GORSE. BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, EUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS.

SECTION MÉDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique. . . MM. MÉRIEL.
GADRAT.
Clinique médicale Sud . . . . . LAGROT.
Clinique chirurgicale . . . . . FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . GRIMOUD.
Clinique chirurg. et du cancer. .
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie. . . . . PASQUIÉ.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique. . . . . RIEUNAUD.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire. . . . . ENJALBERT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . . BAZEX.
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ.
ANDRIEU.
Clinique maladies infectieuses. .
Clinique médicale infantile et puériculture. . . . . SOREL.
Clinique médicale de la première enfance. . . . . BARDIER.
LAZORTES.
Clinique de neuro-chirurgie. . . .
Clinique neurologique et psychiatrique. . . . . GÉRAUD.
PONTONNIER.
Clinique obstétricale. . . . . CADENAT.
Clinique odonto-stomatologique . N...
Clinique ophtalmologique. . . . .
Clinique O. R. L. et chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET.

Clinique de pneumo-phtisiologie. MM. DELAUDE.
Clinique rhumatologique. . . . MM. RUFFIÉ (R.).
Accouchement et obstétrique sociale. . . . . JAHIER.
Anatomie. . . . . N...
Anatomie appliquée. . . . . POULHES.
Anatomie pathologique. . . . . FABRE (J.).
Bactériologie et Virologie. . . Mme ENJALBERT.
Biophysique médicale A . . . . . MM. AUVERGNAT.
Biophysique médicale B . . . . . BRU.
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIÉ.
Embryologie générale. . . . . MARQUÈS.
Hématologie. . . . . BROUSSY (J.)
Histologie. . . . . MM. RUFFIÉ (J.).
Electro-radiologie. . . . . BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . DARNAUD.
Hygiène et médecine sociale . . MONNIER.
Médecine légale et médecine du travail. . . . . PLANQUES.
N...
Parasitologie. . . . . DAMBRIN.
Pathologie chirurgicale. . . . . SENDRAIL.
Pathologie générale et médecine expérimentale. . . . . RIBAUT.
Pathologie médicale. . . . . LAPORTE (Y.)
Physiologie. . . . . .
Physiologie appliquée et pharmacologie. . . . . BAISSET.
LAPORTE (J.).
Thérapeutique. . . . . DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique. . . . . MM. BOUISSOU.
Biochimie médicale. . . . . DOUSTE-BLAZY.
Histologie et Embryologie. . . . PLANEL.
Maladies infectieuses. . . . . ARMENGAUD.

Oto-Rhino-Laryngologie. . . . . MM. CLAUX.
Pathologie médicale. . . . . BOULARD.
Physiologie. . . . . MONTASTRUC.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie. . . . . MM BASTIDE.
Anesthésiologie. . . . . LARENG.
Biochimie médicale. . . . . VALDIGUIÉ (P.).
Chirurgie générale. . . . . GÉDÉON.
» . . . . . SARRAZIN.
Electro-radiologie. . . . . PONS.

Hématologie. . . . . DUCOS.
Histologie et Embryologie. . . . GUILHEM (P.
Ophtalmologie. . . . . DEODATI.
Physiologie. . . . . BESSOU.
Physique médicale. . . . . COMMANAY.
Pneumo-Phtisiologie. . . . . MIGUÉRÈS.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique. . . . . FABRE.
Bactériologie, Parasitologie, Virologie. . . . . Mme LARENG.
Carcinologie. . . . . ESTRADE.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire. . . . . ESCHAPASSE.
Electroradiologie. . . . . ROULLEAU.

Médecine générale et Thérapeutique . . . . . BÈS.
» . . . . . BOLLINELLI.
» . . . . . SUC.
Pathologie expérimentale . . . . . GLEIZES.
Pédiatrie . . . . . DALOUS.
» . . . . . REGNIER.

AGREGES

Médecine générale. . . . . MM. CALAZEL.
» . . . . . RASCOL.
» . . . . . LE TALLEC.
» . . . . . RIBET.
Chirurgie générale. . . . . FICAT.
» . . . . . GAUBERT.
Dermatologie et syphiligraphie. MM. DUPRÉ.

Hydrologie . . . . . DENARD.
Médecine légale . . . . . GRÈZES-RUFFI
Neurochirurgie . . . . . ESPAGNO (J.)
Neurologie et psychiatrie . . . . . GAYRAL.
Obstétrique . . . . . ESPAGNO (G.)
Ophtalmologie . . . . . BEC.
Pathologie chirurgicale . . . . . M. DIEULAFÉ.

AGREGES LIBRES Chirurgie générale SOUQUET

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie. . . . Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique. . . . . PITET.
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle. . . . . MM. BOURBON.
BLANC.
Chimie pharmaceutique. . . . . BREUILLAUD.

Pharmacie chimique et pharmacodynamie . . . . . CAUJOLLE.
Pharmacie galénique et Matière médicale . . . . . STANISLAS.
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutiques . . . . ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . COUTURIER.
Sciences naturelles . . . . . Mme CAUJOLLE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Toxicologie. . . . . BROUSSY (G.).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique. . . . . Mme LASCOMBES.
Chimie organique. . . . . MM. BERTRAND.

Zoologie . . . . . M. GAYREL.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal. . . . . M. ROCHE.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MON PERE ET A MA MERE

Je leur dédie mon travail en témoignage de l'immense tendresse que je leur porte.

A MON MARI

Tendrement.

A MON ONCLE ET A MA TANTE,

A MERE DOMINIQUE DU ROSAIRE

Avec toute mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

Ils m'ont accueillie comme leur fille, j'espère leur rendre toujours la même affection.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUTE MA BELLE-FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

A elle vont mes plus tendres souvenirs d'enfance.

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE ET DE MA TANTE

Leur absence est douloureuse pour tous aujourd'hui.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LAPORTE

Professeur de Sémiologie et Clinique Médicale

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez marqué dès le début de nos études médicales par la rigueur et la clarté de vos leçons. Nous garderons un souvenir reconnaissant de l'accueil bienveillant que vous nous avez réservé dans votre Service.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL VALDIGUIE

Professeur de Chimie Biologique,
Médecin Biologiste des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous nous avez fait bénéficier de votre excellent enseignement dans notre initiation à la biochimie. Soyez assuré de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil si bienveillant que vous nous avez réservé dans votre Laboratoire.

Vous nous avez fait l'honneur de vous intéresser à notre travail.

Nous vous exprimons notre respectueuse gratitude et notre sincère attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE TALLEC

Professeur Agrégé de Médecine Générale

Nous avions déjà grandement bénéficié de votre enseignement, vous avez bien voulu accepter de juger notre travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FEDOU

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Interne

Soyez assuré de notre vive gratitude et de notre profonde admiration pour l'aide précieuse et pleine de sollicitude que vous nous avez apportée au cours de ce travail.

Nous vous remercions de la grande bienveillance que vous avez toujours manifesté à notre égard.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE VALDIGUIE

Professeur sans chaire de Biochimie Médicale

Vous nous avez toujours guidé avec une efficacité que nous ne saurions oublier. Soyez remercié et assuré de nos sentiments reconnaissants.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FABRE

Professeur sans chaire d'Anatomo-Pathologie

A qui nous devons la partie anatomo-pathologique.

A NOS MAITRES A LA FACULTE ET DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DIRECTEUR

A MESSIEURS LES MEDECINS

AU PERSONNEL INFIRMIER
DE L'HOPITAL GENERAL DE LAVAUR

AUX INFIRMIERES DU SERVICE
DE MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE
DE LA FACULTE ET DE PURPAN

HISTORIQUE

C'est Jean LIEUTAUD qui le premier a décrit, en 1767, une tumeur primitive de la plèvre, au cours d'une autopsie.

Cette notion de l'existence d'une tumeur primitive de la plèvre n'a pas été immédiatement admise sans réticence.

VAN KLEFFEN, WATSON, CONSTALT, VAN ROKITANSKY rattachaient toutes les tumeurs intra-thoraciques au cancer du poumon.

ROUSSY et HUGUENIN, en 1928, insistèrent sur la rapidité de l'envahissement de la plèvre par le cancer du poumon. Cet envahissement se propage de façon diffuse.

En 1934, WILLIS et ROBERTSON prétendent que « les tumeurs secondaires des cavités séreuses se présentent comme des tumeurs primitives ».

Il faut attendre les travaux de STOUT et MURRAY, en 1942, qui sont un démenti formel à la conception de ROBERTSON et WILLIS.

STOUT et MURRAY ont obtenu par culture des cellules prélevées sur une tumeur maligne fibreuse de la plèvre, une prolifération ayant toutes les caractéristiques d'accroissement du mésothéliome (69).

Ces constatations furent corroborées en 1950 par SANO, WEISS et GAULT.

Enfin, EVEN et SORS, en 1959 (69), définissent les critères histologiques du diagnostic de mésothéliome par « l'association de trois différenciations fondamentales adénoïde, endoépithéliale et conjonctive à partir d'un aspect commun indifférencié ».

L'existence des tumeurs primitives de la plèvre n'étant plus contestable, de nombreux auteurs se sont penchés sur les facteurs favorisant leur développement. Il faut retenir le rôle de l'asbestose, de l'inflammation chronique et de l'influence du traumatisme dans la genèse de ces tumeurs pleurales primitives.

Les renseignements tirés de l'examen clinique et radiologique n'étant souvent pas assez significatifs pour faire porter avec certitude le diagnostic de mésothéliome, de nombreux auteurs essayèrent de trouver un critère biologique valable.

La présence d'acide hyaluronique dans les épanchements des tumeurs primitives de la plèvre fut identifiée pour la première fois par K. Meyer et E. Chaffee en 1946 (56). Des observations analogues sont rapportées par Truedsson et Blix (17), Cutinelli, de Martini et Ravazzani, Winslow et Taylor. Ces différents travaux ont été colligés par Biehl dans sa thèse (1957). Mais, le travail le plus important est celui réalisé en Afrique du Sud par Wagner, Munday et Hanington. Il porte sur l'étude de 207 liquides pleuraux (78).

A l'heure actuelle, il apparaît d'après les travaux de R. Havez et ses collaborateurs que le dosage de l'acide hyaluronique soit un élément fondamental pour le diagnostic précoce du mésothéliome.

Au point de vue thérapeutique, ces tumeurs n'ont été pendant longtemps accessibles qu'à une cure chirurgicale. Elle est réservée aux formes localisées ou modérément extensibles. La radiothérapie prend place parmi les thérapeutiques susceptibles d'en freiner l'évolution. De nos jours, même si ce stade est dépassé, on peut avoir valablement recours aux substances antimitotiques administrées par voie générale et locale.

LE MESOTHELIOME ET LES TUMEURS DE LA PLEVRE

Les mésothéliomes sont relativement peu fréquents puisque dans les statistiques rapportées par EVEN et SORS, on trouve :

— 1 mésothéliome pour 2 000 cancers primitifs divers,

— 1 mésothéliome pour 100 cancers bronchiques primitifs,

— 1 mésothéliome bénin primitif pour 4 tumeurs pleurales malignes primitives.

Cette fréquence peut être appréciée aussi par des renseignements tirés des statististiques faites sur les autopsies :

— 1 pour mille des autopsies (GALY),

— 10 cas pour 15 639 autopsies soit 0,65 pour mille (SEMB),

— 1,4 pour 100 des pleurésies cancéreuses (PARIENTE).

Les tumeurs pleurales primitives peuvent se développer aux dépens du mésothélium, de la couche conjonctivo-vasculaire ou du fascia extra-pleural. A ces trois individualités histologiques correspondent trois variétés de tumeurs.

1. *Tumeurs nées aux dépens du fascia extra-pleural :*

Ce sont des tumeurs malignes ou localisées à l'exclusion du Schwannome diffus. Elles sont caractérisées au point de vue anatomopathologique par un processus sarcomateux à prolifération réticulaire angioblastique et fibroblastique sans cellules mésothéliales.

2. *Tumeurs nées aux dépens de la couche conjonctivo-vasculaire :*

Ce sont des tumeurs bénignes et localisées mais parfois volumineuses. L'aspect anatomopathologique est celui d'un fibrome avec prolifération fibro-blastique au sein de laquelle

on peut reconnaître des cellules xanthomateuses d'apparence plasmodiale et quelques rares amas de cellules à différenciation mésothéliale.

3. *Tumeurs nées aux dépens du mésothélium :*

Elles ont une double potentialité mésenchymateuse et épithéliale. Ce sont elles les véritables cancers pleuraux primitifs d'après Even et Sors.

PLACE DU MESOTHELIOME DANS L'ETIOLOGIE DES PLEURESIES HEMORRAGIQUES

D'après LAENNEC, on a coutume d'appeler « pleurésie hémorragique la réunion d'une hémorragie, ordinairement légère, à l'inflammation de la même membrane ».

Du fait de leur valeur sémiologique et pronostique habituellement redoutable, les pleurésies hémorragiques représentent un syndrome des plus importants de la pathologie thoracique d'où l'intérêt de leur étiologie précise.

Si le mésothéliome peut se présenter en clinique sous forme tumorale, sous forme de pachypleurite, la forme la plus fréquente est représentée par la forme liquidienne. Le mésothéliome occupe une place relativement modeste dans l'étiologie des pleurésies hémorragiques. Les travaux récents de CHRÉTIEN (1963) et COURY (1964) en témoignent (23).

Il ressort de ces tableaux que devant une pleurésie hémorragique, on ne peut s'empêcher de penser à une cause néoplasique. Le diagnostic de mésothéliome n'est dans la plupart des cas qu'un diagnostic d'élimination lorsque l'examen n'a montré aucune tumeur viscérale primitive, métastatique ; en effet, en dehors du syndrome liquidien, la symptomatologie spécifique peut se résumer à l'envahissement de la corticalité pulmonaire homolatérale et de quelques ganglions trachéobronchiques et même cœliaques.

	Chrétien (1963)	Coury (1964)
	42 cas	65 cas
1 — Affectations malignes		
— cancer de voisinage (poumon - sein)	52,4 %	55,4 %
dont		
— ou métastatique, hémopathies	50 %	53,9 %
et mésothéliome	2,4 %	1,5 %
2 — Tuberculose	19 %	16,9 %
— bactériennes	9,5 %	1 %
autres causes infectieuses		
— virales	2,4 %	1,5 %
3 — Affections cardio-vasculaires		9,2 %
4 — Etiologies diverses	2,4 %	6,2 %
5 — Etiologie indéterminée	14,2 %	10,8 %

ETIOLOGIE DES PLEURESIES HEMORRAGIQUES

GENERALITES SUR LES MESOTHELIOMES

Des progrès sans cesse constants des moyens d'exploration, découle que l'on découvre actuellement la fréquence des mésothéliomes.

Les observations se multiplient et ils ne peuvent plus être considérés comme des raretés depuis la pratique des pleuroscopies, des biopsies pleurales et des analyses biologiques du liquide pleural.

Sur une série d'autopsie de 31 660 sujets entre 1959 et 1962, on ne découvrait que 3 mésothéliomes.

De 1946 à 1964, HUGUENIN découvre seulement deux cas de mésothéliome. Dans les quatre années qui suivirent, de 1964 à 1968, le même auteur en découvrait huit.

De plus, cette augmentation du nombre de cas constatés par le même auteur dans les mêmes conditions vient à l'appui de l'opinion généralement admise de l'accroissement de fréquence du mésothéliome. Peut-être peut-on voir dans l'expansion de l'industrie de l'amiante et de ses dérivés, dans l'élargissement de son utilisation pratique, une cause de cette augmentation de fréquence.

I. — ORGANOGENESE

LES ORIGINES DU REVÊTEMENT PLEURAL (GALY) (39).

La cavité pleurale est bordée par la somato et la splanchnopleure, d'origine mésodermique. Très tôt dans le développement de l'embryon le mésoderme primitif se divise en deux feuillets :

— *l'un, externe,* est le mésoderme somatique. Il donne lui-même naissance à deux autres feuillets :

1. le feuillet épithélial ou myoépithélium, à partir duquel se développent les muscles volontaires ;

2. le feuillet mésenchymateux ou mésenchyme somatique, d'où naissent les tissus conjonctifs, les graisses, les os et les cartilages.

— *l'autre, interne,* est le mésoderme viscéral. Lui aussi donne naissance à deux feuillets :

1. le feuillet épithélial ou mésoépithélium, ou épithélium cœlomique, dont la prolifération cellulaire donne naissance aux séreuses, aux méninges et aux portions épithéliales des organes génito-urinaires ;

2. le feuillet mésenchymateux ou mésenchyme viscéral, à partir duquel se développent les muscles lisses et les vaisseaux.

Le revêtement pleural est donc issu du mésoépithélium lui-même émanation du feuillet interne du mésoderme primitif.

II. — HISTOLOGIE DE LA PLEVRE

D'après les travaux de Policard (61) et Galy (39), la plèvre est constituée des cinq couches suivantes :

1. *le mésothélium pavimenteux,* unistratifié. Les cellules ont un cytoplasme finement vacuolaire sans granulations. Le noyau est multinucléé, il est gros, peu colorable.

2. *une couche sous-mésothéliale.* Elle est de nature conjonctive sans vaisseaux et presque sans cellules.

Hayakawa et Mixter ont mis récemment en évidence dans ces deux couches des amas d'histiocytes qui évoluent en cellules réticulaires et en éléments épithélioïdes. Ces histiocytes ont la propriété de phagocyter activement des matières colorantes (carmin) injectées dans la plèvre.

3. *un plan fibro-élastique.* Il est superficiel et constitué de fibres élastiques, de faisceaux collagènes et de fibres réticuliniques.

4. *une couche sous-pleurale.* Elle assure l'union de la plèvre avec les organes sous-jacents. Elle est formée de tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux sanguins et en cellules.

5. *le plan fibro-élastique profond.* Il est constitué par un réseau de fibres conjonctives et élastiques. Il est en liaison avec les organes et les structures sous-jacentes.

Pour Policard (61) et Galy (39), la plèvre proprement dite se limite au mésothélium et au plan fibro-élastique superficiel, la couche sous-pleurale réalisant la liaison avec le plan fibro-élastique profond.

III. — HISTOGENESE

Deux théories s'affrontent, la théorie dualiste soutenue par Llambies et Tobias (53) et la théorie uniscite.

A. — *Théorie dualiste :* elle affirme une double origine aux tumeurs pleurales. Certaines tumeurs dériveraient de l'endothélium des vaisseaux. Les autres auraient pour origine les cellules bordantes de la séreuse.

B. — *Théorie uniscite :* c'est la théorie acceptée actuellement par la plupart des auteurs. Cornil, Audibert (25) et plus tard Espitalié (35) en sont ses récents défenseurs. Seule la théorie à partir des cellules bordantes de la plèvre est admise. Les cellules mésothéliales seraient à l'origine de toutes les tumeurs pleurales. Les potentialités évolutives de ces cellules mésothéliales pleurales expliquent dans le poumon leur différenciation dans le sens épithélial ou conjonctif. Ces faits ont été confirmés par les expériences de Maximow (55 *bis*). Il démontre qu'*in vitro* les cellules mésothéliales peuvent se transformer en fibroblaste avec production de collagène.

Sur l'embryon du poulet on a observé les divers stades entre la cellule mésodermique et les formations mésothéliales différenciées.

Young et récemment Manguikian (55) montrèrent que les cellules mésothéliales soumises à des irritations produisaient des ensembles cubiques, pseudo-épithéliaux, papilliformes ou pseudo-glandulaires. L'expérience de Stout et Murray (69), sur la culture de tissus mésothéliomateux a montré l'apparition de cellules mésothéliales organisées en cellules de revêtement.

Donc les tumeurs primitives de la plèvre, quels que soient leur aspect mascroscopique et leur type histologique, naissent de la même prolifération néoplasique. Et ce n'est qu'au cœur de leur développement qu'elles se différencient et prennent leurs caractères définitifs.

IV. — CLASSIFICATION DES MESOTHELIOMES

A. — Classification anatomo-pathologique.

1. forme localisée, c'est un cancer circonscrit,

2. forme diffuse du mésothéliome pleural. Il épaissit la plèvre et envahit les tissus voisins comme le poumon, le diaphragme et la paroi thoracique. Mais, fait important, cette invasion reste limitée.

Syndrome de Tobias et Escudero est pathognomonique des mésothéliomes diffus. Ce syndrome groupe une rétraction thoracique douloureuse avec la dérivation du sternum vers le côté sain et la scoliose secondaire. A la scopie, on voit l'immobilité de la coupe diaphragmatique atteinte. Tobias et Escudero pensent que cette immobilité est due à l'envahissement du muscle diaphragmatique par la prolifération mésothéliale.

B. — Classification anatomo-radiologique.

1. - Mésothéliome localisé : ce cancer circonscrit se présente sous trois formes :

— syndrome de Pancoas Tobias,
— cancer pleural diaphragmatique,
— cancer circonscrit avec épanchement.

Il s'accompagne très rarement d'épanchement et s'il y a épanchement, il est minime.

Il associe au point de vue clinique :

— des signes thoraciques tels que douleur à type de sensation de pesanteur hémi-thoracique et dyspnée,
— des signes extra-thoraciques associant un syndrome ostéoarthropathique de Pierre Marie et Charcot se traduisant par douleur et enflure des articulations,
— un état fébrile.

Clagett insiste sur le fait que rien ne distingue ces arthrites symptomatiques des arthrites rhumatoïdes. Il note la disparition des signes ostéoarthropathiques après l'ablation de la tumeur.

2. - Le mésothéliome pleural diffus : qui correspond à la forme diffuse de Stout et Murray et aux pleuromes diffus de de Cornil. Les deux plèvres pariétales et viscérales sont envahies.

Il existe deux formes anatomiques :

— pachypleurite cancéreuse,

— forme végétante diffuse.

Il se manifeste par un épanchement sérofibrineux ou hémorragique chronique sans qu'on puisse déceler d'opacité tumorale sous-jacente.

V. — CIRCONSTANCES D'APPARITION

A. — Siège.

Karszac, à l'instar d'autres auteurs, souligne l'atteinte plus fréquente de la plèvre droite qui semblerait deux fois plus atteinte que la gauche (9 mésothéliomes à droite et 5 à gauche). Par contre, au cours de ces dernières années, les deux plèvres semblent atteintes avec une fréquence sensiblement égale. Saccone et Coblentz donnent les chiffres suivants : sur 107 cas, 56 tumeurs se trouvent à droite, 51 à gauche. Par contre, la bilatéralité semble exceptionnelle au début de la maladie. Une fois elle est mentionnée dans la littérature, dans l'observation de Meslay et Lorrain.

B. — Age.

C'est un des rares cancers qui atteint le sujet à tous les âges de la vie, mais avec un maximum de fréquence entre cinquante et soixante-dix ans comme le montre le tableau de Hockberg :

première décade de la vie : 3,1 %,
deuxième décade de la vie : 3,1 %,
troisième décade de la vie, 6,2 %,
cinquième et sixième décade de la vie : 50 %.

Le mésothéliome de l'enfant est très rare. Les travaux de Kauffman et Stout ne relèvent à cet âge que dix cas de « mésothéliomes vrais » jusqu'en 1964 (45). Cette affection se caractérise par l'association d'une altération de l'état général avec un état fébrile, toux et dyspnée constante. L'évolution en est rapidement fatale.

C. — Sexe.

Il semble qu'il faille admettre une nette prédominance masculine (Biehl [14] : trente-six hommes et sept femmes).

Fischer estime qu'il y a 62,35 % d'hommes atteints pour 37,65 % de femmes.

VI. — FACTEURS FAVORISANT LE DEVELOPPEMENT DU MESOTHELIOME

De nombreux facteurs ont été invoqués.

A. — Irritations pleurales chroniques.

Toute inflammation chronique selon Letulle est susceptible de favoriser le développement du mésothéliome.

Dans ces travaux, il a noté le cas d'un mésothéliome ayant évolué sur une séreuse épaissie par un processus de sclérose syphilitique.

Hertzog et ses collaborateurs en 1968 font état de quatre cas de tumeurs pleurales malignes, dont deux mésothéliomes développés sur d'importantes séquelles pleurales d'étiologies diverses.

Pourtant, on ne peut conclure qu'un tel processus inflammatoire est nécessaire au développement de cette tumeur.

B. — Influence du traumatisme.

Elle paraît plus troublante d'après les travaux de Podack, d'Escudero et Tobias (73).

Tobias affirme que le traumatisme joue un rôle important. A la suite de l'hémorragie intra-pulmonaire consécutive au traumatisme, se développe un hématome enkysté déterminant une irritation chronique de la plèvre.

Cornil nie l'influence du traumatisme dans le développement du mésothéliome, ne lui reconnaît aucune valeur étiologique. Pour lui, ce traumatisme a le seul mérite de révéler une lésion préexistante (25).

Entre ces opinions extrêmes, certains auteurs, tels Sergent et Pruvost, insistent sur le fait que les hématomes enkystés pleuraux et pulmonaires peuvent persister longtemps même après la guérison apparente de l'affection. Leurs parois dures et épaissies empêchent une réexpansion du poumon et déterminent une irritation chronique de la plèvre.

C. — Rôle des poussières d'amiante.

L'amiante : est un terme collectif englobant un grand nombre de silicates différents entre eux par leur composition chimique et leurs propriétés physiques.

Il y a quatre grands types de fibres d'intérêt industriel qui, par leur structure chimique, se répartissent en deux groupes :

1er groupe : le chrysotile est le plus soyeux des fibres d'amiante. Il représente 95 % du tonnage importé en France.

2e groupe : amiante amphiboles qui renferme du fer au lieu du magnésium. Le problème est de reconnaître leur rôle dans la carcinogenèse pleurale et bronchique. Ce sont le crocidolite (bleu foncé), l'amosite (brun foncé), la trémolite.

En 1943, apparaît le premier rapport de l'association amiante et mésothéliome par Wedler.

— De nombreux auteurs anglais et sud-africains ont insisté sur le rôle de l'asbestose et de l'exposition aux poussières d'amiante, dans la genèse des tumeurs primitives diffuses de la plèvre.

Dans la région du Cap, Wagner, Sleggs et Marchand, en 1960, montrèrent l'association des mésothéliomes pleuraux et de l'exposition aux poussières d'amiante (77). De surcroît, la recherche systématique « post mortem » des corps asbestosiques pulmonaires dans le cas de mésothéliomes est encore plus démonstrative.

Le corps asbestosique est un complexe ferro-protéique enrobant le spicule d'amiante. Il est important de remarquer que ces corps peuvent exister, sans asbestose, dans les poumons, il est témoin de l'exposition au risque.

Mais, pour le mésothéliome, contrairement aux cancers bronchiques, la durée d'exposition est plus courte. Il est relativement rare que l'on découvre une pneumoconiose asbestosique dans les cas où le mésothéliome est à l'évidence lié à une exposition à l'amiante.

Plusieurs cas publiés n'avaient subi qu'un empoussiérage de six mois. Fowler (38).

Wagner fait une expérience sur les hamsters. Injectant localement des fibres de fines poussières d'amiante, crocidolite, mais aussi chrysotile, il provoque l'apparition de mésothéliome (76).

Certains auteurs reprochent à WAGNER d'utiliser des doses considérables proportionnellement sans rapport avec les quantités inhalées par l'homme.

La crocidolite ou amiante bleue du Cap est plus dangereuse par son insolubilité et sa ténacité.

Les Hambourgeois l'introduisent les premiers en Europe pour la construction des navires ; et c'est l'augmentation de fréquence des mésothéliomes qui attire l'attention de la médecine européenne sur l'amiante.

Si l'exposition aux poussières augmente pour les ouvriers de cette industrie, elle croît également pour les utilisateurs.

Des séries d'autopsies sérieuses faites dans les centres urbains (Pittsburg, New York, mais aussi Miami qui n'est pourtant pas une ville industrielle), montrent que les sujets sans contacts connus, ont dans leurs poumons des corps asbestosiques, sur coupes et dans le suc de raclage des bases pulmonaires, dans une proportion de 15-35 %. Donc, il semble que l'air de nos cités soit actuellement souillé par l'amiante (44).

Or, la production mondiale d'amiante est passée, de 1940 à 1960, de 600 000 à 2 millions de tonnes, et augmente sans arrêt. C'est un problème inquiétant d'hygiène pour la pollution atmosphérique.

En effet, l'amiante est utilisée :

1. - dans l'industrie textile : on transforme les fibres d'amiante (fibres longues) en fils que l'on tisse. Les tissus obtenus servent à faire :

— des couvertures de matelas isolants,
— des matériaux de filtration,
— des rideaux,
— des vêtements incombustibles.

Dans l'industrie textile l'amiante utilisée est du chrysotile blanc pour 99 %.

2. - Dans d'autres industries : les fibres courtes sont mélangées à d'autres matières premières :

— asbeste et ciment donnent un fibrociment qui sert à faire des tuiles et des tuyaux (éternit),
— asbeste et caoutchouc pour la fabrication des joints.

Les industries principales sont :

— l'isolation et le calorifugeage ; on emploie surtout amosite et le crocidolite,

— les garnitures de freins et d'embrayage (chrysotile),
— les bacs d'accumulateurs (crocidolite),
— la fabrication du papier-carton à base d'amiante.

ETUDE CLINIQUE

La gravité du mésothéliome tient à son expression clinique banale à un stade très avancé de son évolution.

A. — Phase de début

Dans la majorité des cas, le début clinique est :

— *progressif et très insidieux.*

Il se manfieste par une dyspnée précédée le plus souvent d'une douleur. La dyspnée est progressive d'abord à l'effort puis devient continue réduisant toute activité du malade. Il n'y a pas d'altération de l'état général.

— *Parfois le début est aigu.*

• tantôt se révélant par un tableau de pneumothorax ou hémothorax,

• tantôt par un tableau de pneumopathie aiguë banale.

B. — Phase d'état

La période d'état s'installe rapidement avec une symptomatologie riche.

1° *Signes fonctionnels :* associant douleur et dyspnée.

a) La douleur. Elle s'intensifie, résiste aux antalgiques, s'irradie soit vers les épaules, soit vers le creux épigastrique, soit vers la région lombaire.

b) La dyspnée. Elle est continue et permanente. Elle est la conséquence du collapsus pulmonaire secondaire à l'épanchement ou à la coque pleurale viscérale.
Biehl fixe sa fréquence à 80 % des cas (14).

2° *Signes généraux :* Ce qui frappe c'est l'amaigrissement du sujet, la température n'est jamais très élevée : 38°-38°5. Espitalié note dans sa thèse que le pouls est accéléré par rapport à la température et il essaie de l'expliquer par la présence d'une réaction péricardiaque ou encore par celle de petites métastases myocardiques (35).

3° *Signes physiques :* un syndrome pleural se constitue. Il est caractérisé par son abondance. A la ponction pleurale, on retire :

— soit un liquide citrin,

— soit un liquide citrin puis hémorragique au cours de l'évolution,

— soit un liquide d'emblée hémorragique et incoagulable.

Ce qui frappe parfois c'est la viscosité du liquide, elle est due à sa richesse en acide hyaluronique.

C. — Evolution

Le tableau est celui d'une pleurésie chronique. L'épanchement se reconstitue très rapidement et est très abondant. Couscaux a soustrait chez un malade soixante-douze litres en dix mois. Forestier et Duret retirèrent en seize mois trois cent dix litres. De ces deux observations nous pouvons conclure à l'étonnante facilité avec laquelle ce liquide se reproduit.

Donc, du point de vue clinique, dans la grande majorité des cas le problème que posent les mésothéliomes est celui des pleurésies hémorragiques. Les causes cardiaques, infectieuses, hémorragiques sont assez facilement éliminées éventuellement sur les signes généraux et sur le caractère désespérément tenace et récidivant de la pleurésie.

RADIOLOGIE

Dans le diagnostic des mésothéliomes, elle est assez décevante par la pauvreté de sa symptomatologie. Le plus souvent, elle fait découvrir une opacité intra-thoracique qui pose un problème étiologique ardu.

Il faut recourir aux tomographies après évacuation aussi complète que possible du liquide pleural.

La technique de la pneumoséreuse par injection d'air est particulièrement efficace dans le diagnostic des mésothéliomes diffus.

ASPECTS RADIOLOGIQUES

1. *Dans la phase du début.*

Le parenchyme pulmonaire ne présente aucune lésion sur les clichés standards et les tomographies. Le cas le plus fréquent est celui d'une opacité pariétale dense, homogène, simulant l'aspect d'une pleurésie au début.

2. *Dans la phase d'état.*

Derrière l'opacité, grâce à la pneumoséreuse, on voit apparaître, surmontant le liquide puis parsemant l'hémithorax complètement vidé, une série de masses arrondies.

Clagett et Mac Donald pensent que les examens radiologiques permettent de localiser le siège de la tumeur, mais il est parfois difficile de différencier les tumeurs pleurales des autres néoplasmes intra-thoraciques arrondis.

Le plus souvent, on peut observer un aspect radiologique banal qui entraîne le diagnostic de tumeur intra-thoracique d'origine indéterminée.

Il faut donc éliminer les différentes affections qui se traduisent par les mêmes signes radiologiques et cliniques. Il est nécessaire d'écarter le diagnostic de carcinome bronchogénique, de métastase pulmonaire isolée, du tuberculome, de kyste hydatique, d'abcès froid intra-thoracique, d'hématome pleuro-pulmonaire enkysté, d'aspergillome.

CYTOLOGIE DU LIQUIDE PLEURAL

Sur ce liquide pleural riche en albumine, rivalta positif, l'étude cytologique va être un temps important du diagnostic.

CHRÉTIEN (23), sur 68 pleurésies tumorales, décrit :

— une formule bigarrée dans la moitié des cas avec une lymphocytose inférieure à 70 % du total des éléments cellulaires (24 cas) ;

— une formule lymphocytaire prédominante dans 14 cas ;

— une formule lymphocytaire exclusive dans 18 cas.

Dans le mésothéliome la formule bigarrée prédomine.

Plus intéressante est la recherche des cellules anormales.

Certains auteurs tels que PAPANICOLAOU, FOOT, STRIGGS, KLEMPMAN, THARBJOIM BERGE et Otto GROMBEL pensent que la cytologie est d'un grand secours dans le diagnostic des mésothéliomes.

Par contre, PIERSON et ses collaborateurs pensent que la cytologie n'apporte aucune valeur nouvelle dans le problème des mésothéliomes.

Pour affirmer le diagnostic de mésothéliome, il faut donc :

1. — *Ecarter les simples hyperplasies mésothéliales réactionnelles,* lors d'un envahissement partiel de la séreuse par des cellules cancéreuses et métastatiques, lors d'une atteinte virale, lors d'un trouble dans le mécanisme hémodynamique du poumon et de la plèvre. Ces cellules montrent parfois des signes de souffrance cellulaire. Elles ont un cytoplasme vacuolé et un gonflement du noyau.

Toutes ces caractéristiques entraînent des erreurs de diagnostic.

2. — *Eliminer les métastases et les envahissements de la plèvre par des cancers de voisinage.*

Pour les métastases, il s'agit des cancers du sein, organes génitaux, rein, estomac, pancréas, prostate qui histologiquement se traduisent par des adénocarcinomes plus ou moins différenciés à cellules cubocylindriques ; avec un noyau polarisé très différent des cellules mésothéliales.

3. — *De même,* il sera souvent facile d'authentifier les pleurésies hémorragiques malignes par le caractère spécifique des cellules sanguines.

Donc, après avoir éliminé les différentes affections que nous venons de citer, l'affirmation du diagnostic de mésothéliome sera grandement étayée par la découverte de cellules évocatrices lors de l'examen cytologique du liquide pleural.

Ces cellules ont une forme variable, arrondie, ovalaire ou en raquette avec une limite cellulaire nette. Leur noyau présente une chromatine en amas denses, violet foncé. Les éléments multinucléés sont plus fréquents que les métastases. Les noyaux sont souvent auréolés de vacuoles. Le cytoplasme étant refoulé à la périphérie, l'aspect global de la cellule prend un aspect en cocarde comprenant :

— au centre : un noyau ;

— une zone chromophobe ou vacuolaire périnucléaire ;

— un cytoplasme périphérique avec des granulations métachromatiques qui donnent une réaction à acide périodique, SCHIFF positive.

Leur nature est probablement mucopolysaccharidique. Cette notion chimique permet de comprendre la perte de leur fonction métachromatique sous l'action de la hyaluronidase.

Ces cellules se rencontrent sous forme de cellules isolées ou groupées en amas.

On peut rencontrer aussi des amas de petites cellules à petit noyau chromophile et central ainsi que des cellules à noyau picnotique et cytoplasme envahi par de grosses granulations très chromophiles.

Les cellules d'accompagnement sont des hématies, car le liquide est souvent sérohématique ou franchement hématique, et des cellules de type histiomonocytaire.

L'affirmation cytologique du mésothéliome doit être faite par des cytologistes très entraînés. C'est un diagnostic difficile et il faut respecter les détails de la technique. Il est très important que le liquide soit prélevé sur le flacon hépariné, centrifugé

le plus rapidement possible à 1 500 tours/mn puis le culot est étalé sur plusieurs lames et coloré par la coloration May Greïnwald Giensa ou la coloration de Papanicolaou et la coloration au bleu de Unna pour l'étude des nucléoles. Il faut répéter les examens.

Pour LAGÈZE et GALY, d'une part, DELARUE de l'autre, le diagnostic de mésothéliome a été fait par la cytologie dans un tiers des cas (48), (28).

Il faut confirmer la cytologie par la biopsie pleurale.

Nature anatomique du cancer	*Nombre de cas*	*% de cytologie positive dans chaque catégorie*
Bronchiques	43	33 %
Métastatiques	37 — dont sein : 27 % digestif : 35 %	58 %
Mésothéliomes	9	75 %
Divers	11	55 %
Leucoses	2	50 %
TOTAL	102	48 %

REPARTITION ETIOLOGIQUE
DES 102 EPANCHEMENTS CANCEREUX
ET RESULTAT DE L'ETUDE CYTOLOGIQUE
D'APRES CHRETIEN (23)

BIOPSIE PLEURALE

Nous avons pu voir que le diagnostic de mésothéliome n'était pas facile à faire malgré la mise en œuvre des différents examens paracliniques : radiographie du thorax, bronchoscopie, bactériologie et cytologie de l'épanchement pleural d'où l'importance de la ponction biopsique.

Pour confirmer la cytologie, on peut pratiquer un prélèvement biopsique de la plèvre soit par ponction biopsique transpariétale, soit par la biopsie sous pleuroscopie, soit au cours d'une thoracotomie exploratrice.

La ponction biopsique transpariétale est la plus utilisée du fait de sa simplicité. A l'heure actuelle, elle se fait avec l'aiguille d'Abrams proposée par son auteur en 1958 en Angleterre (2).

L'avantage de cette aiguille est important car plusieurs prélèvements peuvent être faits sans retirer l'aiguille, d'autre part du fait de sa pointe peu agressive, elle ne blesse pas le poumon. Il y a pourtant un inconvénient majeur, c'est la greffe néoplasique dans le trajet de ponction. MESTITZ a remarqué qu'elle n'était observée que très rarement.

La biopsie avec l'aiguille d'Abrams ne peut être faite dans le cas d'une pachypleurite.

En 1957 et 1958, DONOLOE, CATZ et MATTHEWS publient des résultats fort satisfaisants sur cette méthode. Deux points se dégagent de leur étude :

— le premier : l'aiguille ramène dans 77 % des cas du tissu pleural,

— le second : la concordance est étroite entre la clinique et l'histologie (34).

La biopsie pleurale comme toute méthode peut connaître des échecs. Elle ne doit donc pas éliminer les autres examens étiologiques couramment utilisés pour le diagnostic des affections pleurales. Elle doit simplement les compléter.

CONCORDANCE ENTRE LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET LA REPONSE HISTOLOGIQUE

Impression clinique	*Nombre de cas*	*T*	*N.S.*	*Néo.*	*N.*	*Ineff.*
Tuberculose ..	38	20 (52,6 %)	12 (31,5 %)	0	0	6 (15,7 %)
Malignité .. .	19	0	7 (36,8 %)	8 (41,1 %)	1 (5,5 %)	3 (15,8 %)
Indéterminé ..	21	2 (9,6 %)	10 (47,6 %)	0	0	9 (42,8 %)
TOTAL	78	22	29	8	1 (1,1 %)	18 (23,1 %)

Légende : T. : Tuberculose.

N.S. : Aspect inflammatoire spécifique.

Néo. : Néoformation maligne.

N. : Normal.

Ineff. : Biopsie ne ramenant pas de tissu pleural.

(D'après DONOHE et coll. [34].)

BIOLOGIE

Les examens de routine tels que vitesse de sédimentation globulaire, numération, sont peu utiles dans l'orientation du diagnostic étiologique des tumeurs pleurales. Mais, un nouvel espoir est apparu avec le dosage de l'acide hyaluronique.

La découverte de l'acide hyaluronique dans le liquide pleural remonte à 1940, date à laquelle MEYER et CHAFFEE le rencontre un taux de 0,20 % dans un cas de mésothéliome.

Pour PARIENTE, la présence de l'acide hyaluronique n'a aucune valeur d'orientation du diagnostic car il le rencontre au cours d'un rhumatisme inflammatoire ou au cours d'un carcinome bronchique anaplasique (59).

Ensuite succèdent de nombreux travaux de dosage, et isolement de ce mucopolysaccharide. En 1963, HARINGTON et ses collaborateurs étudièrent 207 liquides pleuraux, constatant la présence d'acide hyaluronique dans six cas sur 33 mésothéliomes et son absence dans tous les cas de pleurésie tuberculeuse ou métastatique.

Récemment, HAVEZ et ses collaborateurs pensent que l'acide hyaluronique pourra être considéré comme pathognomonique du mésothéliome. Les réactions faussement positives sont dues à une technique insuffisante ne permettant pas de distinguer l'acide hyaluronique des autres polysaccharides acides.

Donc, la biologie par le dosage de l'acide hyaluronique apporte l'espoir de diagnostiquer précocément les mésothéliomes.

Nous nous réservons in fine d'insister sur l'intérêt que nous attachons à cette recherche.

ANATOMO - PATHOLOGIE

I. — LES MESOTHELIOMES LOCALISES

A — Macroscopie : Ils se présentent sous la forme d'une masse arrondie de grosseur variable. Certaines tumeurs sont pédiculées, d'autres sont sessiles. Il est très difficile d'affirmer leur origine pleurale car les mêmes aspects peuvent être réalisés par des tumeurs d'origine pulmonaire ou pariétothoracique. Ces tumeurs refoulent la plèvre qui les entoure en les coiffant. Les métastases sont rares.

B — Microscopie : Les tumeurs malignes localisées présentent la structure des fibrosarcomes sous-pleuraux dont elles se distinguent par la présence de quelques lacunes endothéliales qui demandent à être attentivement recherchées.

II. — LES MESOTHELIOMES DIFFUS

A — Macroscopie : On décrit deux types qui peuvent d'ailleurs coexister.

1 - *Forme infiltrante diffuse :* elle a l'aspect d'une pachypleurite cancéreuse. C'est une coque lisse, blanchâtre, remplie de liquide citrin ou séro-hémorragique engainant le poumon qui est refoulé et atélectasié.

2 - *Forme végétante diffuse :* elle est caractérisée par de multiples masses mamelonnées de taille variable.

Dans ces deux formes, le processus cancéreux intéresse les scissures interlobaires et envahit les cloisons pulmonaires, ce qui complique la tâche pour affirmer sur l'aspect macroscopique la nature pleurale de la tumeur primitive.

Ces mésothéliomes s'accompagnent-ils de métastase ? Fischer cite un taux de 96,5 % de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux, on peut parler d'envahissement, et il

observe une atteinte du poumon opposé dans 75 % des cas, du péricarde dans plus de 35 % des cas.

Par contre, STOUT et MURRAY pensent que ce type de tumeur ne donne de métastases qu'au niveau des ganglions médiastinaux. Les vrais métastases sont plus rares. Elles ont été observées au niveau du foie, des surrénales et du rachis cervical et dorsal (CHRÉTIEN et SORS).

B — MICROSCOPIE : Elle est caractérisée par un grand polymorphisme histologique.

CORNIL leur reconnaît trois différenciations fondamentales :

— adénoïde ;

— endoépithéliale ;

— et conjonctive.

EVEN affirme que quelque soit leur aspect macroscopique, les tumeurs naissent de la même prolifération néoplasique indifférentiée (35 *bis*).

Les deux premiers types de différenciations (endo-épithéliale et adénoïde) sont en rapport avec la tendance particulière des cellules tumorales à tapisser les cavités séreuses.

1 - *Différenciation adénoïde :* elle est caractérisée par l'apparition des formations vacuolaires siégeant dans une seule cellule ou pluricellulaire. *Elle présente trois caractères fondamentaux :*

a) les cellules tumorales présentent une polarité morphologique avec un noyau basal et un pôle apical tourné vers la cavité pleurale ;

b) les cavités ne comportent, aux imprégnations argentiques, aucune fibre réticulinique de soutien ;

c) le pôle apical de ces cellules limitantes à un aspect cuticulaire qu'on peut assimiler aux prolongements blépharoblastiques.

2 - *Différenciation endoépithéliale :* elle se présente sous deux aspects :

— formation endothéliforme bordée de cellules globuleuses identiques aux cellules primordiales indifférenciées ou de cellules cubiques d'aspect épithélial ;

— formation papillaire qui sont centrées par un axe conjonctivo-vasculaire.

Cette formation papillaire ayant subi une différenciation endoépithéliale, présente trois caractères fondamentaux :

a) les cellules tumorales sont à l'intérieur de la cavité ;

b) les formations pseudoglandulaires ou papillaires sont toutes limitées par des fibres réticuliniques de soutien ;

c) le pôle apical présente un aspect cuticulaire avec des prolongements uniques ou multiples.

3 - *Différenciation conjonctive :* on la rencontre plus fréquemment dans les formes localisées. Elle prend l'aspect d'un sarcome fibroblastique riche en fibres argyrophiles et en lacunes vasculaires. Elle comporte toujours des îlots de cellules indifférenciées ou des formations ayant l'aspect de différenciations précédemment citées.

Les trois différenciations ont un caractère topographique précis. Sur la plèvre, les cellules indifférenciées et les structures adénoïdes prédominent en bordure de la cavité, tandis que, les formations endoépithéliales et les réactions sarcomateuses ont un siège nettement pariétal.

C — Diagnostic différentiel anatomo-pathologique : Deux principaux diagnostics histologiques différentiels se posent pour les mésothéliomes pleuraux primitifs. Ce sont les carcinomes métastatiques et les Schwannomes diffus.

La différenciation avec les carcinomes est difficile au point de vue microscopique car les cellules séreuses sont capables de subir une authentique métamorphose épithéliale et les cellules carcinomateuses peuvent avoir un aspect papillaire glandulaire, voire même un aspect indifférencié avec des cellules mucipares.

Par contre à l'examen macroscopique, ces tumeurs ont rarement l'aspect diffus et systématique des tumeurs mésothéliales.

A l'inverse du carcinome, la différenciation du Schwannome et du mésothéliome est difficile sur l'aspect macroscopique, mais histologiquement, le Schwannome présente des cellules fusiformes avec des métamorphismes cellulaires sans rapport avec la différenciation mésothéliale adénoïde ou endoépithéliale. En outre, on retrouve soit des métastaves viscérales, soit une tumeur primitive.

Les tumeurs primitives de la plèvre comme l'avait montré Even et Sors (35 *bis*), présentent certes trois différenciations :

— soit adénoïde,

— soit endoépithéliale,

— soit conjonctive.

Elles acquièrent leurs caractères définitifs au cours de leur développement.

Le diagnostic de mésothéliome semble difficile du vivant du malade, en clinique aucun signe n'est absolument spécifique de cette affection.

Suspecté devant un épanchement chronique, récidivant, les examens complémentaires radiologiques, pleuroscopiques, histologiques (cytodiagnostic et biopsie) apportent certes des données importantes, quelquefois suffisantes à l'établissement du diagnostic mais ne permettent pas de décider de façon irrécusable de la nature primitive de la lésion. Toutefois, si la nature maligne de l'affection est précisée, il reste souvent un doute sur son caractère histologique précis, primitif ou secondaire. Si bien que seul l'examen nécroscopique apporte la certitude définitive.

Mais une perspective nouvelle intéressante se dessine à la suite des travaux de Havez et de ses collaborateurs par le dosage de l'acide hyaluronique. Il serait un élément fondamental pour le diagnostic. Il faut souligner l'importance de ses résultats.

OBSERVATION PERSONNELLE

M[lle] B... Estelle, 59 ans, est hospitalisée dans le Service de M. le Professeur Laporte, le 29 avril 1969, dans un tableau de collapsus et d'asphyxie.

Antécédents : elle est hypertendue.
Histoire de la maladie :

Septembre 1968 : dyspnée progressive qui amène le sujet à consulter un cardiologue. A l'électrocardiogramme, on note une ischiémie coronarienne. La radio pulmonaire est normale. Un traitement vasodilatateur est entrepris.

Mars 1969 : asthénie importante, dyspnée importante obligeant le sujet à s'aliter.

Avril 1969 : le médecin traitant, vu le tableau d'asphyxie de sa malade, la dirige vers l'hôpital Purpan.

A son entrée dans le service, cette malade présente :

— tableau de pleurésie gauche très importante. La ponction ramène 1,5 litre de liquide séro hémorragique ;

— le lendemain, on soustrait 2 litres.

Radiographie : une opacité ronde dans le poumon gauche apparaît après la ponction.

Devant cet épanchement nous avons envisagé :

— une origine tuberculeuse :

- recherche de BK
- mais absence de contage

— une origine pancréatique : le dosage de l'amylase s'est révélé normal ;

— une origine néoplasique ; nous avons fait un bilan général à la recherche d'un cancer viscéral primitif et d'éventuelles métatases. Devant la négativité de nos recherches, nous avons envisagé l'hypothèse d'un cancer primitif de la plèvre.

Le cytodiagnostic du liquide pleural fait par le Docteur Moreau a révélé :

1° « La présence de très nombreux éléments indiscutablement néoplasiques dont la morphologie évoque autant une tumeur sarcomateuse qu'un épithélioma. »

2° « Rivalta positif et formule cytologiquement panachée. »

La bronchoscopie : faite par le docteur Jover, ne montre pas d'anomalies majeures en dehors des signes congestifs de la base gauche, l'aspiration a été pratiquée : l'examen cytologique montre l'absence de cellules néoplasiques.

Juin 1969 : Pour des raisons personnelles, la malade sort du service.

15 *juillet* 1969 : nouvelle hospitalisation car l'épanchement a récidivé. On retrouve la même opacité dans le poumon gauche.

Devant l'absence de cancers primitifs, le diagnostic étiologique est orienté vers un diagnostic plus rare, celui de cancer primitif de la plèvre : le mésothéliome.

Une biopsie de la plèvre est décidée. Elle révèle « une présence de cellules anormales, à noyau hyperchromatique, en placards ».

La cytologie du liquide pleural révèle :

« Présence de cellules anormales. Le bleu alcian montre une sécrétion du mucus métastase d'un épithélioma glandulaire ou possibilité d'un mésothéliome. »

Dosage de l'acide hyaluronique.

Il y eut une première détection de l'acide hyaluronique suivant la méthode proposée par Harington et collaborateurs en 1962 (41). Ensuite, le Professeur Havez, suivant la méthode de chromatographie sur colonne d'Ecteola-cellulose, confirme la présence d'acide hyaluronique à des taux relativement bas.

La malade, depuis le début de l'hospitalisation, est traitée par la cyclophosphamide et par Solupred. Malgré ce traitement, l'épanchement récidive et devient très hémorragique. Sous l'effet des corticoïdes, la malade présente un diabète cortisonique.

Elle présente également de violentes douleurs thoraciques et une dyspnée importante qui lui interdit tout décubitus, elle reste assise dans son lit.

31 *décembre* 1969 : syncope terminale. L'évolution a duré 15 mois.

Une autopsie est pratiquée par le Professeur J. Fabre, MM. Delsol, Barron.

« *Aspect macroscopique des poumons :* épanchement hémorragique de 1,5 litre de chaque côté. La plèvre pariétale est assez lisse et forme des ponts fibreux. L'ensemble de la plèvre est envahi par un tissu blanchâtre granuleux. La plèvre viscérale est très épaisse engainant le poumon. Le poumon est collabé : l'ensemble du poumon est une vaste tumeur, à la coupe le parenchyme pulmonaire est détruit. La tumeur a un aspect encéphaloïde. Pas d'œdème ni d'infection.

Péricarde : envahi par un tissu de granulations blanchâtres avec un liquide jaune trouble peu abondant.

Système vasculaire : thrombose de la veine cave inférieure et de la veine iliaque droite.

Organes abdominaux : péritoine, mésentère, ganglions, intestins, estomac, pancréas, rate, surrénales, reins : rien à signaler.

Mais le foie a un aspect pathologique ; il est lisse, présente une tâche de bougie sur la face supérieure et une autre à la face inférieure.

A la coupe : congestif ; métastases hépatiques : 4 à 5.

Organes du petit bassin : rien à signaler.

Conclusion histologique : il s'agit d'un mésothéliome pleural de type épithélial, ayant donné des métastases controlatérales péricardiques et hépathiques.

— La thrombose de la veine cave inférieure s'est produite au niveau d'un envahissement de la paroi par la néoplasie.

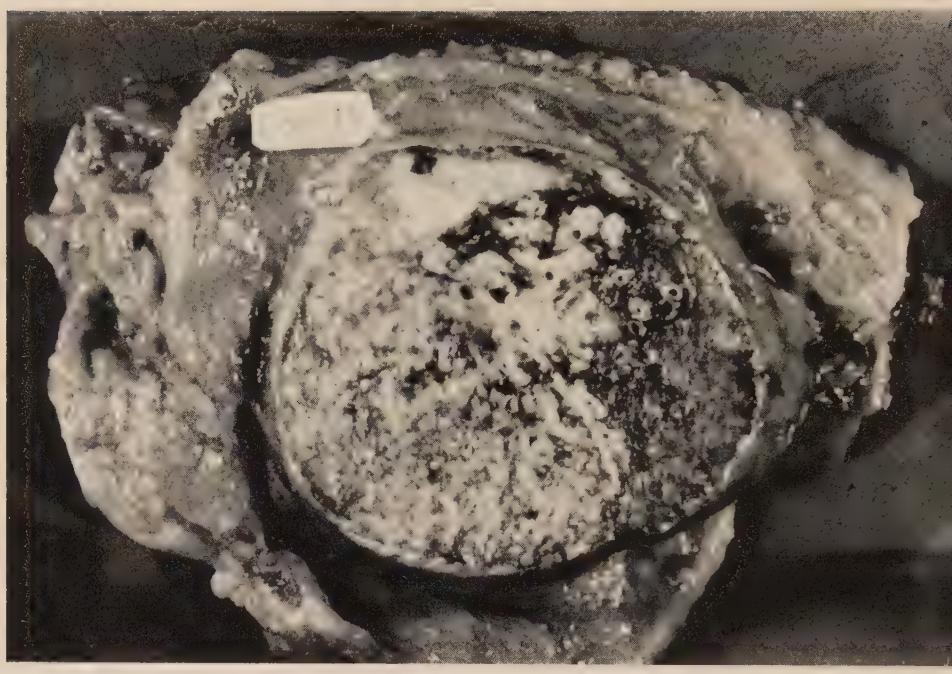

FIG. 1

Mésothéliome. Macroscopie.

FIG. 2

Plèvre épaissie et envahie. Côté atteint.

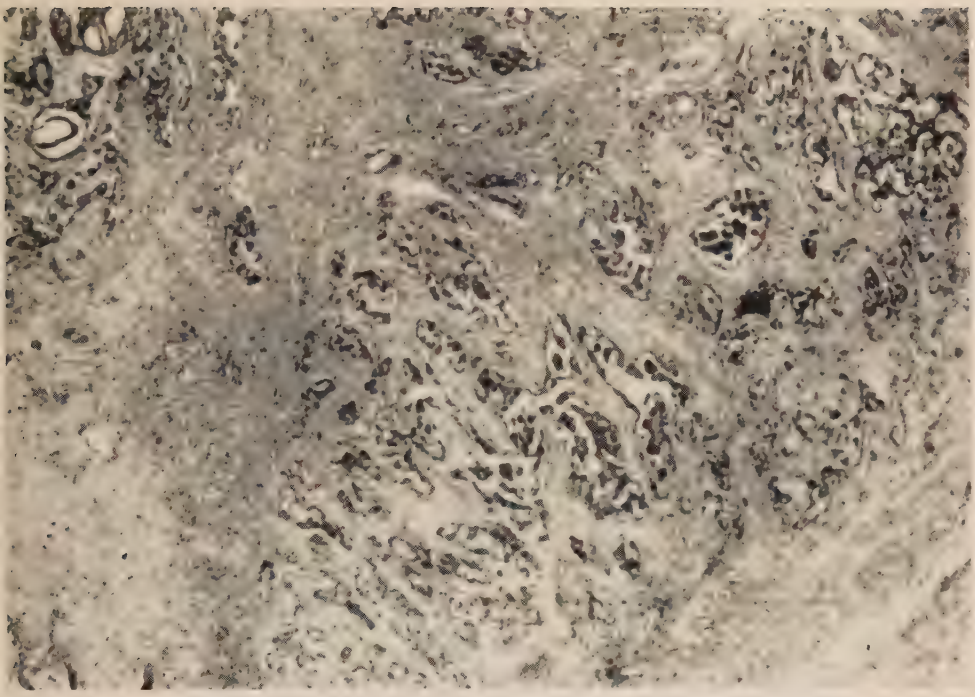

FIG. 3

Coloration Masson de la tumeur à faible grossissement.

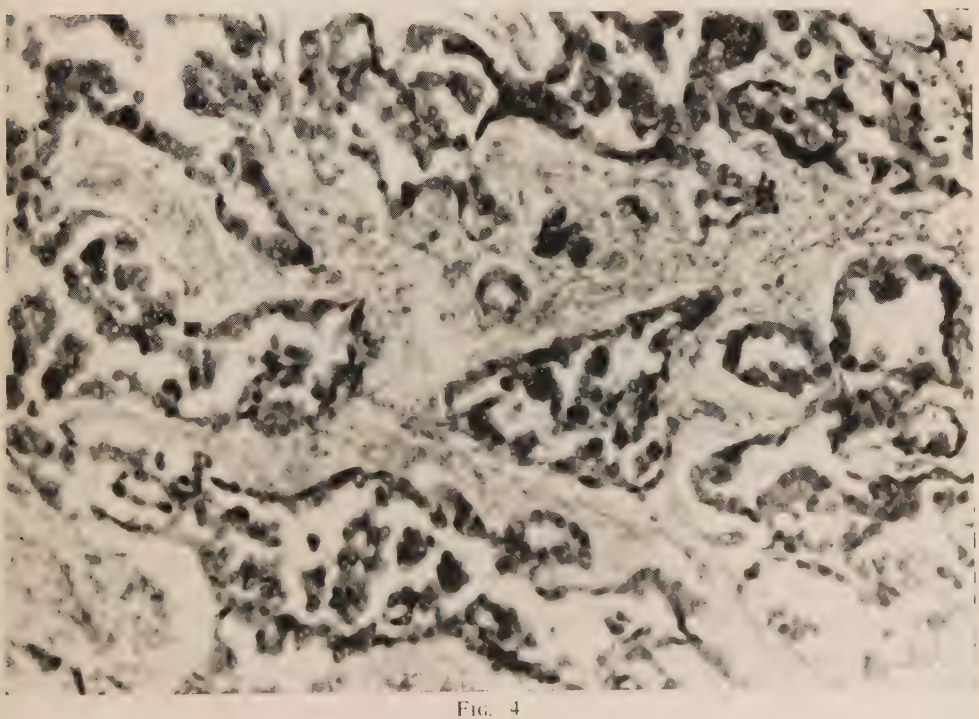

FIG. 4

Tumeur Masson.

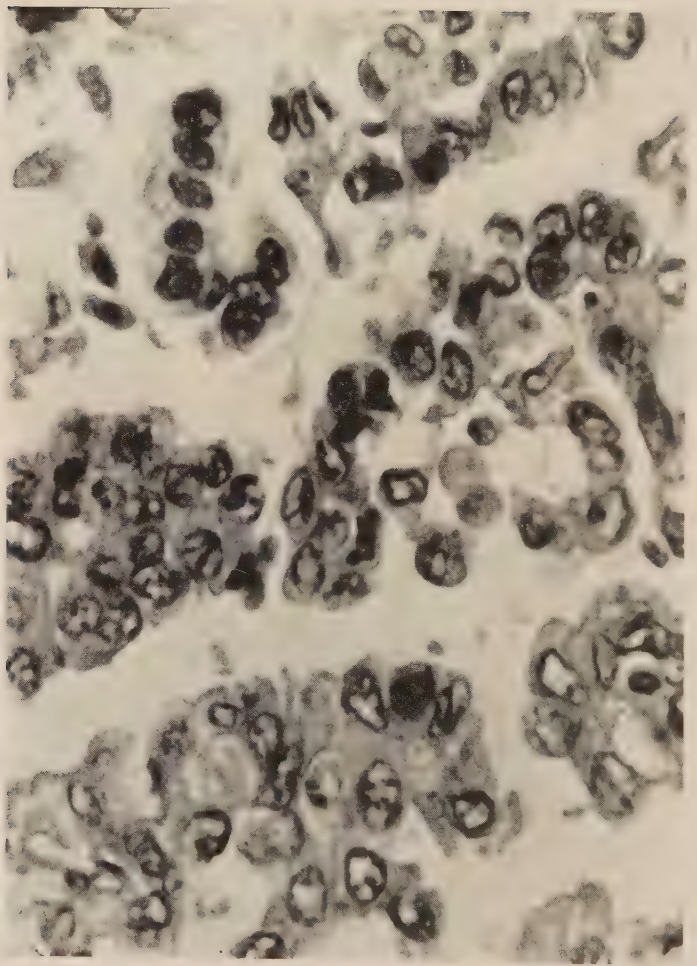

Fig. 5

Cellules tumorales à fort grossissement.

COMMENTAIRE DE L'OBSERVATION

Le diagnostic de pleurésie néoplasique était rapidement porté sur :

— le caractère hémorragique et récidivant de l'épanchement,

— l'existence d'une opacité sous-claviculaire gauche,

— et surtout, la présence de cellules néoplasiques dans le liquide pleural.

Le bilan étiologique de cette pleurésie hémorragique restait longtemps négatif. En effet, on ne retrouvait :

— ni tumeur mammaire ;

— ni tumeur thyroïdienne ;

— ni tumeur génitale ;

— ni tumeur digestive au transit gastroduodénal ;

— ni tumeur bronchique à la bronchoscopie ;

— ni tumeur pancréatique.

Dès lors le diagnostic était orienté vers la recherche d'une tumeur primitive.

Le diagnostic était étayé par le dosage d'acide hyaluronique dans le liquide pleural car d'après les récents travaux de HAVEZ et collaborateurs, la présence d'acide hyaluronique est très importante et pathognomonique du mésothéliome (42).

L'acide hyaluronique n'a pas pu être révélé par simple caractérisation électrophorétique car il était à l'état de trace. Le traitement antimitotique était responsable de cette diminution du taux.

Nous avons donc pu affirmer de son vivant la présence d'un mésothéliome pleural primitif chez notre malade.

IMPORTANCE DU DOSAGE DE L'ACIDE HYALURONIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DU MESOTHELIOME PLEURAL

Pour que cette méthode soit utilisable en pratique, il faut qu'elle ait trois qualités essentielles :

— simple,

— d'une sensibilité suffisante pour caractériser des taux faibles,

— spécifique, car il est important de différencier l'acide hyaluronique d'autres mucopolysaccharides acides qui se rencontrent dans des épanchements d'étiologie diverse.

TECHNIQUE : le choix de la technique repose sur les qualités physico-chimiques du liquide pleural.

1 - *Méthode de détection* d'HARINGTON (41) : elle est basée sur le fait que les liquides riches en acide hyaluronique ont une viscosité importante. Cette viscosité est très sensible à l'action de la hyaluronidase. La caractérisation de l'acide hyaluronique peut être alors mise en œuvre sur un caillot mucineux obtenu selon la technique d'HARINGTON.

A un volume de liquide pleural, on ajoute 2,5 volumes d'eau distillée et de l'acide acétique à 50 % pour obtenir une concentration finale de 0,20 %.

Si le liquide pleural contient de l'acide hyaluronique, nous obtenons la formation d'un caillot mucineux flottant à la surface du liquide. Si le liquide pleural est incubé au préalable pendant trente minutes à 38° C en présence de hyaluronidase, le caillot mucineux n'apparaît plus.

Cette méthode permet de décider des taux d'acide hyaluronique de l'ordre de 20 à 30 mg pour 100 ml.

2 - *Méthode de caractérisation par l'électrophorèse* (HAVEZ et coll.) (42) : elle permet l'étude de liquides pleuraux non vis-

queux, ceux pour lesquels l'épreuve d'HARINGTON est en défaut (taux faible d'acide hyaluronique).

Nous allons décrire la méthode qu'a mise au point le Professeur HAVEZ (42) et qu'il a bien voulu utiliser dans le cas précis de notre observation.

a) *Principe de la méthode :* l'étape électrophorétique permet de séparer l'acide hyaluronique des autres polysaccharides sulfatés, ainsi que des protéines et glycoprotéines qui migrent moins rapidement que ces mucopolysaccharides acides.

Donc pour caractériser l'acide hyaluronique, il faudra le libérer de ses formes combinées avec les protéines (sérum-albumine) ou avec les glycoprotéines (haptoglobine).

L'acide hyaluronique sera libéré par l'action d'enzymes protéolytiques comme la trypsine. Il sera caractérisé :

— d'une part par la mobilité électrophorétique : il occupe une position intermédiaire entre celle de la sérum-albumine, et celle des mucopolysaccharides sulfatés ;

— d'autre part, par les affinités teinctoriales du bleu de Toluidine qui donne avec l'acide hyaluronique une coloration bleu Magenta, tandis que les polysaccharides sulfatés développent une coloration pourpre.

Certes parfois, le bleu de Toluidine donne aussi une coloration très faible pour certaines glucoprotéines acides. Toutefois, ces derniers seront différenciés de l'acide hyaluronique par leur mobilité électrophorétique qui est différente.

b) *Technique :* on soumet le liquide pleural à une réduction par la cystéine 0,1 m pendant 3 heures. On fait une électrophorèse en gel d'agarose à 0,9 % réalisée en tampon véronal chlorhydrique de pH 8,2 sur lame de microscope et on obtient un fractionnement satisfaisant après une heure de migration sous un potentiel de 3 volts/cm.

Après l'électrophorèse, les lames d'agarose sont plongées une heure dans un bain de fixation constitué par une solution à 0,1 % de cetavlon dans l'eau distillée. Après les avoir séchées au papier Whatman n° 1, les mucopolysaccharides acides sont colorés par le bleu de Toluidine utilisé en solution à 40 mg dans 100 ml d'un mélange acétone/eau distillée (4/1). Un lavage à l'acide acétique à 1 % élimine l'excès de colorant.

Cette méthode électrophorétique peut s'appliquer aisément à de faibles quantités de prélèvement. Sa sensibilité permet de détecter des taux d'acide hyaluronique de l'ordre de 10 mg pour 100 ml.

Mais elle a un avantage essentiel ; c'est sa spécificité qui la rend applicable à l'examen de biopsies tissulaires prélevées au cours de la pleuroscopie.

Caractérisation de l'acide hyaluronique dans une biopsie pleurale.

Pour cette étude électrophorétique, un gramme de tissu frais prélevé par ponction biopsique est soumis à une homogénéisation réalisée en présence de 2 ml de tampon phosphate 0,1 m de pH 8,2.

Une fraction de protéines et glycoprotéines solubles est extraite et soumise à une étude électrophonétique en aganose de pH 8,2.

Une fraction colorée par le bleu de Toluidine migre rapidement vers l'anode mais sa mobilité électrophorétique bien supérieure à celle de l'acide hyaluronique permet de l'assimiler à un mucopolysaccharide sulfaté différent de l'acide hyalunorique.

Pour libérer l'acide hyalunorique l'homogénat tissulaire est alors soumis à une hydrolyse par la pronase (37°C — 24 heures avec 30 mg de pronase).

Une seconde étude électrophorétique permet alors de caractériser par coloration au bleu de Toluidine deux fractions anodiques distinctes. L'une des fractions de mobilité électrophorétique très rapide correspond aux polysaccharides sulfatés déjà libérés dans l'homogénat tissulaire.

La seconde fraction de mobilité électrophorétique légèrement supérieure à celle de la sérum-albumine disparaît après hydrolyse par la hyaluronidase bactérienne et correspond donc à une fraction d'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique retrouvé dans le liquide pleural paraît donc avoir pour origine une synthèse particulière à ces tissus tumoraux.

Ces résultats sont en accord avec les observations histochimiques de Wagner, Munday et Harington qui démontrent dans 16 cas de mésothéliomes étudiés l'existence d'une sécrétion métachromatique qui disparaît partiellement sur les coupes traitées par la hyaluronidase streptococcique.

Dans les adénocarcinomes, une sécrétion métachromatique est également démontrée, mais ces substances sont insensibles à l'action de la hyaluronidase. Deux types de mucopolysaccha-

rides acides peuvent être caractérisés dans les tumeurs de la plèvre (d'une part les mucolysaccharides sulfatés identifiés à la fois dans les mésothéliomes et des adénocarcinomes et, d'autre part, de l'acide hyaluronique qui semble bien apparaître dans les formations kystiques observées dans l'étude histochimique des mésothéliomes pleuraux).

Havez dans ses expériences n'a détecté l'acide hyaluronique que chez des sujets atteints de mésothéliomes. Il note qu'il existe un certain parallélisme entre la teneur en acide hyaluronique du liquide pleural ou du tissu tumoral qui la sécrète et la différenciation épithéliale de celui-ci.

Un autre fait important est à noter : le traitement antimitotique semble pouvoir diminuer la sécrétion d'acide hyaluronique voire même la tarir.

CONCLUSION

De cette étude, nous retirons trois enseignements :

1 - *La fréquence des mésothéliomes :* elle augmente et semble due à l'accroissement de l'utilisation de l'amiante dans de nombreux dérivés industriels.

L'amiante pollue l'air car les poussières d'usine, les embrayages, les freins des automobiles, les matériaux d'amiante exposés aux intempéries tels que fibrociment, tuiles et parois d'éternit en répandent dans l'atmosphère.

Donc comme l'affirment HUGUENIN et DUMITTAN *:* « Le cancer (mésothéliome) apparaît comme le fruit de la civilisation ; le pire est que la société nous contraigne à l'avaler ».

Il semble bien que l'exposition aux poussières d'amiante joue un rôle dans l'induction des mésothéliomes, sans que l'on puisse affirmer la nature de son pouvoir carcino-génétique.

2 - *Problème étiologique et médico-social du mésothéliome :* le personnel travaillant dans cette industrie de l'amiante a, en 20 ans, triplé. Or, le grave inconvénient de l'amiante vient de la finesse de ses fibres. Il est très difficile de se protéger contre ces fibres courtes (1-5 μ), comparables aux aérosols, elles atteignent l'alvéole et la périphérie du poumon.

C'est un problème qui touche la médecine du travail, mais aussi l'hygiène générale en raison du risque d'extension en tache d'huile, c'est un grave problème d'actualité.

3 - *Importance du dosage de l'acide hyaluronique :* nous avons longuement insisté sur l'importance de ce dosage dans le diagnostic du mésothéliome pleural.

Si nous ne nous croyons pas autorisé à revenir sur ce problème, c'est que nous voulons préciser maintenant un autre intérêt de ce dosage.

En effet, nous avons vu que le taux de l'acide hyaluronique dimunait sous traitement, mais cette constatation qui peut paraître gênante dans certains cas pour le diagnostic, peut à l'opposé servir de critère d'efficacité thérapeutique.

Malgré notre absence d'expérience à ce sujet, il paraît raisonnable de penser que la surveillance des variations du taux de l'acide hyaluronique peut servir à apprécier l'efficacité d'un traitement.

Le Président de la thèse

Professeur J. LAPORTE

Vu et permis d'imprimer :

Pour le Doyen,
L'Assesseur,

J. MONNIER.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abaza (A.), Reix (J.). — La biopsie pleurale à l'aiguille. *Presse Méd.*, 1959, *67*, 993-996.
2. Abrams (L.D.). — A pleural biopsy punch. *Lancet*, 1958, *1*, 31.
3. Audibert (B.), Avierinos, Mattei et Farnarier. — Cancer primitif de la plèvre. *Marseille Méd.*, 1934, *17*, 769.
4. Avril (J.). — L'asbestose. *Rev. Prat.*, 1967, *17*, 3 627-3 643.
5. Balmes (A.), Salager (J.), Thévenet (A.), Guibert (H.). — Tumeurs malignes de la plèvre. *Montpellier Méd.*, 1956, *3*, 50, 223-232.
6. Bariety (G.) et Lesobre. — Cancer pleural. Les maladies de l'appareil respiratoire. *Paris Méd.*, 1950, *40*, 125-144.
7. Barlas (O.). — A propos d'un cas de mésothéliome diffus de la plèvre. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 493-494.
8. Barre (E.). — Tumeur primitive de la plèvre. *Rev. Tuberc.* (Paris), 1946, *10*, 146-147.
9. Basset (P.). — Les mésothéliomes pleuraux. *Cah. Col. Méd. Hôp. Paris*, 1962, *39*, 785-788.
10. Beltan, Cheurel (A.). — Cancer primitif de la plèvre (études cliniques et méthode de diagnostic). *Thèse, Paris*, 1955.
11. Benda (R.), Aubun (H.), Orinstein (E.), Orcel (L.). — Un cas de tumeur maligne papillaire diffuse de la plèvre. *Journ. Fr. Méd. Chir. Thorac.*, 1955, *9*, 395-402.
12. Bengoghea (J.B.G.). — Mésothéliome malin de la plèvre. *Poumon*, 1953, *9*, 253-255.
13. Benoit (H.W.) et Ackermann (V.). — Solitary pleural mésothéliome. *Journ. Thorac. Surg.*, 1953, *XXV*, 346-357.
14. Biehl (F.). — Contribution à l'étude des tumeurs primitives de la plèvre. *Thèse Nancy*, 1957.
15. Bismuth (V.). — Apport de la radiologie au diagnostic des tumeurs primitives de la plèvre. *France Méd.*, 1964, *27*, 37-40.
16. Blanchon (P.), Libeskind (M.), Amargier (H.). — Les mésothéliomes. *Sem. Méd.* (Paris), *190*, 13, 119-121.
17. Blix (G.). — Hyaluronic acid in the pleural and peritoneal fluids from a case of mesothelioma. *Acta Soc. Med. Upsaliensis*, 1950, *56*, 47-50.

18. Blonk (D.I.), Schaberg (A.), Willighagen (R.G.I.). — Enzyme cytochemistry of benin and malignant cells in pleural and peritoneal fluid. *Acta Cytol.* (Philad.), 1967, *11*, 460-465.

19. Campo (M.A.). — Mésothéliome de la plèvre. *Poumon*, 1953, *9*, 263-265.

20. Castelain (C. et G.), Pretet (S.), Kreis (B.). — Cytodiagnostic des mésothéliomes pleuraux. *Presse Méd.*, 1969, *6*, 197.

21. Cestan, Morel. — Contribution à l'étude des tumeurs épithéliales primitives de la plèvre. *Arch. Méd. Chir. Ap. Resp.*, 1933, *8*, 11-17.

22. Chaptal (J.), Campo (A.), Jean (R.), Campo (C.). — Endothéliome pleural diffus chez l'enfant. *Poumon*, 1956, *4*, 341-354.

23. Chrétien (J.) et Pariente (R.). — Etude cytologique des épanchements pleuraux. *Rev. Prat.* (Paris), 1962, *12*, 1775-1785.

24. Chrétien (J.). — Biopsie à l'aiguille de la plèvre pariétale dans le diagnostic des pleurésies. Etude de 847 cas. *Bull. Sic. Méd. Hôp.*, Paris, 1967, *118*, 1 143-1 154.

25. Cornil (L.), Aidibert (V.), Montel (L.) et Mosinger (M.). — Considération anatomique sur le cancer de la plèvre. *Bul. Assoc. Franç. Cancer*, 1938, *XXVII*, 51-89.

26. Cottin (S.), Veran (P.). — Le test de fluorescence induite par les cyclines dans le diagnostic des cancers bronchiques, pleuraux. *Poumon*, 1967, *23*, 1 151-1 154.

27. Coury (Ch.), Choffel (Cl.). — Pleurésies hémorragiques. *Encyclopédie Méd. Clin. Poumon*, 1961, 965.

28. Delarue (J.), Orcel (L.). — Valeur de la méthode cytologique. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, *28*, 2 035-2 047.

29. Delarue (J.) et Laumonier. — Diagnostic cytologique des cancers dans les liquides et sécrétions biologiques. *Ann. Biol. Clin.*, 1950, *8*, 1-35.

30. Delobel (J.). — 13 observations des mésothéliomes malins de la plèvre. *Thèse Paris*, 1968.

31. Demay (C.), Poussot (S.), Kourilsky (R.). — Test de la fluorescence à la tétracycline dans 50 épanchements pleuraux. *Journ. Franç. Méd. Chir. Thorac.*, 1967, *21*, 359-363.

32. Desseauve (J.). — Contribution à l'étude clinique et au diagnostic des mésothéliomes diffus de la plèvre. *Thèse Paris*, 1963.

33. Donohoe (R.F.), Katz (S.) et Mattheros (M.J.). — Aspiration biopsy of the parietal pleura. *Amer Journ. Med.*, 1957, *22*, 883.

34. Donohe et Coll. — Pleural biopsie as an aid in the etiologic diagnosis of pleural effusion : resiew of the literature and report of 132 biopsies. *Ann. Intern. Med.*, 1958, *48*, 3 444-3 464.

35. Espitalie (P.). — Du cancer primitif de la plèvre. *Thèse Toulouse*, 1951.

35 *bis*. Even (R.), Sors (C.). — Les cancers pleuraux primitifs. Essai de classification des tumeurs pleurales primitives. *Journ. Franç. Méd. Chir. Thorac.*, 1960, *14*, 143-147.

36. Freour (P.), Laumonier (P.), Léger (H.), Couraud (L.), Kermarec (J.), Carre (J.C.). — Sur un cas de mésothéliome diffus. *Presse Méd.*, 1963, *71*, 253-256.

37. Forse (M.A.) et Haug (W.A.). — Mésothéliomes malins diffus de la plèvre. *Rev. Tuberc.*, 1958, *78*, 268-273.

38. Fowler (P.), Sloper (J.C.), Warner (J.C.). — Exposure to asbestose and mesothioma of the pleura. *Brit. Med. Journ.*, 1964, *1*, 211-213.

39. Galy (P.) et Ollagnier (Ch.). — Sur les tumeurs mésenchymateuses de la plèvre. *Journ. Franç. Méd. Chir. Thorac.*, 1951, *V*, 335-339.

40. Gernez-Rieux (C.), Voisin (C.), Macquet (V.), Leduc (M.), Wallaert (C.), Scherpereel (P.). — Les mésothéliomes pleuraux diffus. *Lille Méd.*, 1967, *12*, 463-469.

41. Harington (J.S.), Wagner (J.C.) and Smith (M.). — The detection of hyaluronic acid in pleural fluids oc cases with diffus pleural mésotheliomas. *Brit. Journ. Exper. Patho.*, 1963, *44*, 1, 81-83.

42. Havez (R.) et Coll. — Le diagnostic biochimique du mésothéliome pleural. *Lille Méd.*, 1967, *12*, 4, 460-466.

43. Hourihane (D.O.). — The pathology of mesotheliomata and analysis of their association with asbestos exposure. *Thorax*, 1964, *19*, 268-278.

44. Huguenin, Dumittan (S.). — Les mésothéliomes pleuraux. *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1968, *98*, 215-227.

45. Kauffman (Sl.), Stout (A.P.). — Mésothéliome de l'enfant. *Cancer*, 1964, *17*, 539-544.

46. Klemperer (P.) et Rabin (C.R.). — Cinq cas de tumeurs primitives de la plèvre. *Arch. Path.*, 1931, *2*, 385-412.

47. Kourislsky (R.), Kalmanson (D.), Verley (J.M.), Pieron (R.). — Les mésothéliomes pleuraux. A propos de 10 cas. *Cœur et Méd. Int.*, 1966, *5*, 51-68.

48. Lagèze, Laterjet, Chassagnon, Mayer, Riffat. — Tumeur circonscrite de la plèvre pariétale. *Poumon*, 1953 *IX*, 257-261.

49. Lamy (P.), Rauber (G.), Anthoine (D.), Duc (M.), Vaillant, Thévenin (F.), Blondelet (J.). — Difficulté du diagnostic des mésothéliomes pleuraux définitifs malins. *Annal. Méd. Nancy*, 1965, *4*, 238-248.

50. Laval (P.). Metras (H.), Payan (H.), Gras (A.) et Mauran (J.). — Les tumeurs de la plèvre. A propos de 16 observations. *Journ. Franç. Méd. Chir. Thorac.*, 1953, *7*, 515-524.

51. Lee (B.H.). — Le diagnostic des tumeurs pleurales primitives ou soi disant telles. *Sem. Hôp.*, Paris, 1962, *38*, 1 069-1 070.

52. Leurat, Devic, Despierre (A.). — Tumeurs circonscrites de la plèvre, confrontation anatomo-pathologique. *Lyon Méd.*, 1950, *V*, 14.

53. Llambies et Tobias (J.W.). — Histogénèsis del endothelioma de la pléora. *Pres. Méd. Argent.*, N° 21.

54. Mac Caughey (W.T.E.), Wade (D.L.), Elmes (P.C.). — Exposure to asbestos dust and diffuse mesotheliomas. *Brit. Med. Jour.*, 1962, *2*, 1 397-1 398.

55. Manguikian (B.) et Prior (J.T.). — Mesotheliomas of the pleura (A clinicopathologic study of eight cases). *Arch. Path.*, 1963, *75*, 336-349.

55 *bis*. Maximow. — Les mésothéliomes. *Arch. Exp. Zellforsch.*, 1927, *4*, 1, 42.

56. Meyer (K.) et Chaffee (E.). — Hyaluronic acid in pleural fluid associated with a malignant tumor in volving the pleura peritoneum. *Journ. Biol. Chenestry*, 1940, *133*, 83-91.

57. Migueres (J.), Jover (A.), Vert (E.), Brouchet (A.). — Biochimie du liquide pleural et diagnostic des pleurésies malignes. *Poumon*, 1967, *23*, 1 149-1 151.

58. Molina (C.), Delage (J.), Mercier (R.). — Les tumeurs primitives de la plèvre. *Poumon*, 1968, *24*, 487-492.

59. Pariente (R.). — Le diagnostic des pleurésies tumorales. Etude critique des principales méthodes d'investigation actuellement utilisées. *Thèse Paris*, 1962.

60. Piatt (A.). — Pleural primitif mesothelioma. *Amer. Journ. Roentgenol*, 1946, *V*, 173-180.

61. Policard et Galy (P.). — La plèvre. Masson Ed., Paris, 1942.

62. Rasmussen (K.W.). — Hyaluronic acid en 247 pleural fluids. *Scand. Journ. Resp. Dis.*, 1967, *48*, 366-371.

63. Schwartz (H.). — Diagnosis of pleural mesothelioma. *Amer. Journ. Roentgenol*, 1950, *LXII*, 530-53L.

64. Simonin (P.), Florentin (R.), Girard (J.), Sadoul (R.), Grilliat (J.P.). — 2 cas de cancer primitif de la plèvre. *Journ. Franç. Méd. Chir. Thorc..*, 1955, *9*, 187-195.

65. Sirprice, Thomas (C.) et Drew (C.E.). — Fibrome of visceral pleura. *Thorax.*, 1953, *VIII*, 180-188.

66. Sors (Ch.), Demontis (G.). — Tumeurs malignes de la plèvre. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 6 046, G 10, *T. II*, 1.

67. Stout (A.P.). — Les mésothéliomes de la plèvre, du péricarde et du péritoine. *Arch. Ana.-Path.*, 1954, *9*, 115.

68. Stout (A.P.) et Himadi (G.M.). — Solitary mesothelioma of the pleura. *Ann. Surg.*, 1951, 133, 1. - *Ann. Cirurg.* (B. Aires), 1951, *14*, 1, 50-64.

69. Stout (A.P.) et Murray (M.R.). — Localized pleural mesothelioma, investigations of its caracteristics and histogenesis by methods of tissu culture. *Arch. Path.*, 1942, *34*, 951-964.

70. Stout (A.P.). — Mesenchymoma, the mixted tumor of mesenchymal derivation. *Ann. Surg.*, 1948, *127*, 278-290.

71. Tayot (J.). — Mésothéliomes. *Thèse Paris*, 1961. .

72. Thibault (P.). — Les tumeurs primitives de la plèvre. *Presse Méd.*, 1960, *68*, 1 395-1 396.

73. Tobias (J.W.). — Tumores primitivas de la pleura. *El Ateneo* (B. Aires), 1928, 479 pages.

74. Turiaf (J.), Basset (F.), Battesti (J.R.), Calvet (J.M.). — Le rôle de l'asbestose dans la provocation des tumeurs malignes diffuses de la plèvre : mésothéliome pleural. *Presse. Méd.*, 1965, *73*, 2 199-2 204.

75. Turiaf (J.), Chabot (J.), M^me^ Basset (F.). — Cancer bronchique et mésothéliome pleural asbestosique (2 nouvelles observations). *Poumon*, 1968, *24*, 559-582.

76. Wagner (J.C.). — Experimental production of mesothelial tumors of the pleural by implantation of dusts in laboratory animals. *Nature*, 1962, *196*, 180-181.

77. Wagner (J.C.), Sleggs (C.A.), Marchand (P.). — Mesothelioma pleural diffus et exposition à l'amiante dans la province Nord-Ouest du Cap. *Brit. Journ. Industr. Med.*, 1960, *17*, 260-271.

78. Wagner (J.C.), Monday (D.E.), Harington (J.S.). — Histochemical demonstration of hyaluronic acid in pleural mesothelioma. *Journ. Path. Bact.*, 1962, *84*, 73-78.

79. Witz (J.P.), Miech (G.), Delage (J.), Reys (P.), Oudet (P.). — Tumeurs pleurales primitives. Etude anatomoclinique à propos de 10 observations. *Ann. Chir. Thorac. Cardiov.*, 1962, *1*, 1 687-1 698.

Imp. FOURNIÉ
27, boulev. Riquet
TOULOUSE
6-70 - D. L. 70-2 - 2298